

**CHOLESTERYL ESTER TRANSFER REACTION INHIBITOR**

Patent Number: JP9059155  
Publication date: 1997-03-04  
Inventor(s): FUJITA KENICHI; HYODO SATORU; INOUE KEIZO  
Applicant(s): KAKEN PHARMACEUT CO LTD  
Requested Patent: JP9059155  
Application Number: JP19950235964 19950823  
Priority Number(s):  
IPC Classification: A61K31/35; A61K31/35; A61K45/00  
EC Classification:  
Equivalents:

---

**Abstract**

---

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a medicine having cholesteryl ester reaction inhibiting action and useful for treating and preventing arterial sclerosis to which cholesteryl ester transfer protein participates.  
**SOLUTION:** This inhibitor contains BM99-1 of formula I, BM99-2 of formula II and BM99-3 which *Penicillium* sp. BM-99 strain (FERM P-14231) produces or salt thereof as active ingredients. The properties of BM99-3 compound is shown as follows. Mass analysis value (m/z), 805 (M-H)<sup>-</sup> (by negative FAB- MAS); ultraviolet absorption spectrum (nm), 388, 300(sh), 268 and 212 (in methanol solution). The inhibitor is administered as a preventing and treating agent for arterial sclerosis at a daily dose of 1mg to 1g/adult in one to several portions.

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-59155

(43) 公開日 平成9年(1997)3月4日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 6 1 K 31/35	AED		A 6 1 K 31/35	AED
	ABX			ABX
45/00			45/00	
// C 0 7 D 311/96			C 0 7 D 311/96	
C 0 7 G 17/00			C 0 7 G 17/00	Z
審査請求 未請求 請求項の数4 FD (全 4 頁)				

(21) 出願番号 特願平7-235964  
 (22) 出願日 平成7年(1995)8月23日

(71) 出願人 000124269  
 科研製薬株式会社  
 東京都文京区本駒込2丁目28番8号  
 (72) 発明者 藤田 研一  
 静岡県藤枝市源助301番地 科研製薬株式  
 会社中央研究所内  
 (72) 発明者 兵頭 哲  
 静岡県藤枝市源助301番地 科研製薬株式  
 会社中央研究所内  
 (72) 発明者 井上 圭三  
 東京都江東区越中島1-3-17-605

(54) 【発明の名称】 コレステリルエステル転送反応阻害剤

(57) 【要約】

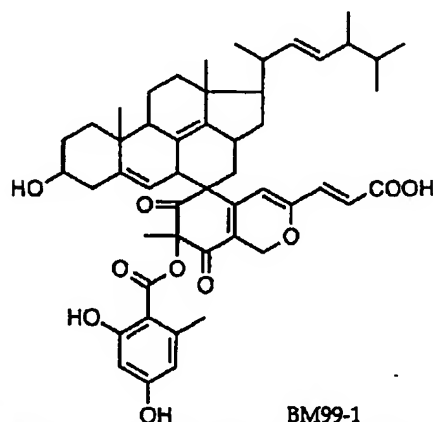
【課題】 コレステリルエステル転送反応阻害剤並びに  
 動脈硬化予防および治療剤を提供する。

【解決手段】 BM99-1、BM99-2およびBM  
 99-3またはそれらの塩を有効成分として含有するコ  
 レステリルエステル転送反応阻害剤。

【特許請求の範囲】

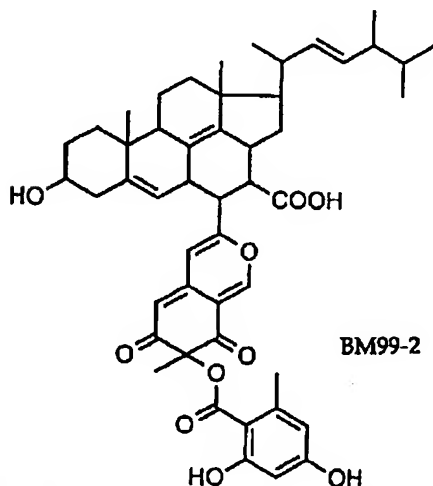
【請求項1】以下の構造式で示される化合物BM99-1またはその塩を有効成分として含有するコレステリルエステル転送反応阻害剤。

【化1】



【請求項2】以下の構造式で示される化合物BM99-2またはその塩を有効成分として含有するコレステリルエステル転送反応阻害剤。

【化2】



【請求項3】以下の性状を有する化合物BM99-3またはその塩を有効成分として含有するコレステリルエステル転送反応阻害剤。

(1) 質量分析値 ( $m/z$ ) : 805 (M-H)<sup>-</sup> (ネガティブファブマスによる。)

(2) 紫外吸収スペクトル (nm) : 388, 300 (sh), 268, 212 (メタノール溶液中)

(3) <sup>13</sup>C-核磁気共鳴スペクトル ( $\delta$  : ppm) : 208.1, 190.66, 170.80, 166.65, 162.63, 156.79, 151.54, 145.31, 145.08, 139.27, 136.72, 133.71, 128.77, 122.78, 121.01, 115.74, 112.88, 106.23, 104.70, 101.74, 86.36, 71.26, 64.65, 62.38, 56.35, 56.01, 48.32, 44.66, 44.38, 43.52, 42.58, 41.94, 40.66, 40.

22, 37.50, 37.39, 37.32, 34.39, 33.83, 32.38, 25.51, 24.27, 21.46, 20.84, 20.47, 20.13, 19.90, 18.43, 18.24, (重メタノール中のケミカルシフト)

【請求項4】請求項1、2および3記載の化合物BM99-1、BM99-2およびBM99-3またはそれらの塩を有効成分として含有する動脈硬化予防および治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はペニシリウム・エスピー (Penicillium sp.) BM-99株 (FERM P-14231) の生産する化合物BM99-1、BM99-2およびBM99-3を有効成分として含有するコレステリルエステル転送反応阻害剤並びに動脈硬化予防および治療剤に関するものであり、医療の分野で利用される。

【0002】

【従来の技術】コレステリルエステル転送蛋白質 (CETP) は、生体内において低比重リポ蛋白質 (LDL) や高比重リポ蛋白質 (HDL) などの間でコレステリルエステルやトリグリセリド、リン脂質などを輸送する蛋白質である。LDLコレステロール値と虚血性心疾患とは正の相関があり、HDLコレステロール値とは負の相関があるという統計的データがある。また、CETP活性とLDL値とは正の相関があり、HDL値とは負の相関がある (新井洋由ら, The Lipid, Vol. 2, No. 2, 183頁, 1991年)。さらに、遺伝的にCETP活性を欠損している家系には多くの長寿例が見られ、そのCETP欠損による影響として、リポ蛋白の組成が高HDL、低LDLなど抗動脈硬化性の症状を有していることが知られている (馬淵宏, 細胞工学, Vol. 10, Suppl. 2, 11頁, 1991年)。

【0003】動脈硬化症は高齢化社会を迎えた今日において、医療上の最も重要な問題の一つである。アテローム性動脈硬化症に伴う症状として動脈の内壁にコレステリルエステルやトリグリセリドなどが蓄積されていることが知られている。そのため様々な研究機関において、動脈硬化を予防および治療する目的で、生体内のコレステロールの調節をする薬剤の開発が行なわれてきている。例えば、その様な薬剤として、HMG-CoA還元酵素阻害剤であるプラバスタチン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤であるアラセプリル、高脂血症治療剤であるプロブコール等がある。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、依然として動脈硬化症が完全に克服されたわけではなく、新しい作用機序を有するより効果的な薬剤の開発が求められている。

【0005】

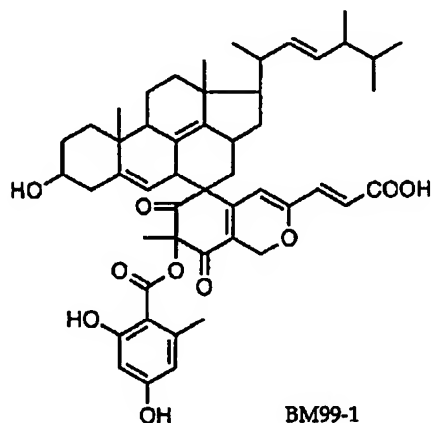
【課題を解決するための手段】これらのことから、本発明者らは、CETPの活性を抑制することで動脈硬化の予防および治療の効果が得られると考え、種々の発酵産物を用いてコレステリルエステル転送反応阻害作用を有する化合物を探索するべく鋭意研究を重ねた結果、BM99-1、BM99-2およびBM99-3にコレステリルエステル転送反応阻害作用を有するを発見した。その結果、CETPが関与する動脈硬化の予防および治療に該化合物が有用なことを見だし、本発明を完成するに至った。

#### 【0006】

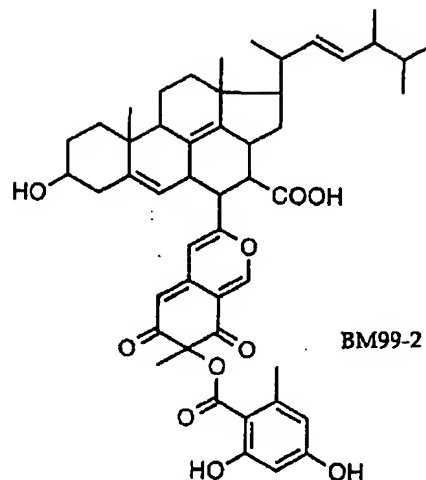
【発明の実施の形態】本発明で使用される化合物BM99-1およびBM99-2は公知であり、本発明者らが第36回天然有機化合物討論会講演要旨集760頁にそれらのホスホリパーゼA2阻害作用を報告している。また、本発明で使用される化合物BM99-3は、本発明者らによる特許出願（特願平6-191346）にその物理化学的性状を開示している。しかしながら、コレステリルエステル転送反応阻害作用については一切報告されていない。

【0007】本発明で使用される化合物BM99-1、BM99-2およびBM99-3の物理化学的性状および調製法は特願平6-191346に記載した通りであり、BM99-1およびBM99-2の構造式は以下に示される。

#### 【化3】



#### 【化4】



また、BM99-3の物理化学的性状は以下に示される。

(1) 質量分析値 (m/z) : 805 (M-H)<sup>-</sup> (ネガティブファブマスによる。)

(2) 紫外吸収スペクトル (nm) : 388, 300 (sh), 268, 212 (メタノール溶液中)

(3) <sup>13</sup>C-核磁気共鳴スペクトル (δ : ppm) : 208.1, 190.66, 170.80, 166.65, 162.63, 156.79, 151.54, 145.31, 145.08, 139.27, 136.72, 133.71, 128.77, 122.78, 121.01, 115.74, 112.88, 106.23, 104.70, 101.74, 86.36, 71.26, 64.65, 62.38, 56.35, 56.01, 48.32, 44.66, 44.38, 43.52, 42.58, 41.94, 40.66, 40.22, 37.50, 37.39, 37.32, 34.39, 33.83, 32.38, 25.51, 24.27, 21.46, 20.84, 20.47, 20.13, 19.90, 18.43, 18.24, (重メタノール中のケミカルシフト)

【0008】本発明におけるBM99-1、BM99-2およびBM99-3の塩としては例えばナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属との塩、アンモニア、トリエチルアミン、エタノールアミン等の有機アミンとの塩またはリジン、アルギニン等の塩基性アミノ酸との塩など、生理学的に許容される塩があげられる。

【0009】本発明の動脈硬化予防および治療剤として用いる場合の投与量は、通常、投与方法、剤形によって異なるが、成人で1日当たり1mgから1gの範囲である。この1日投与量を1日1回あるいは数回に分けて投与する。また1日量は必要に応じて上記の量を超えて投与してもさしつかえない。

【0010】本発明の動脈硬化予防および治療剤は投与方法に応じて適当な剤型を選択し、通常行われている各種剤型の調製法により製剤され、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、水剤およびシロップ剤などの経口用製剤、経鼻製剤、経皮製剤などの外用製剤、注射剤、坐剤などとすることができる。これらの製剤は、通常用いられる公知の方法により製造することができる。

【0011】次に製剤処方例を示す。

【製剤例1】

BM99-2	100g
コーンスターチ	40g
アビセル	30g
ステアリン酸マグネシウム	3g

BM99-2、コーンスターチ、アビセルおよびステアリン酸マグネシウムを混和し、打錠することにより、1錠中BM99-2を100mg含有する錠剤を製造する。

【0012】【製剤例2】

BM99-2	200mg
ブドウ糖	250mg
注射用蒸留水	適量

注射用蒸留水にBM99-2およびブドウ糖を溶解させた後、アンプルに注入し窒素置換後121℃で15分間加圧殺菌し、上記組成の注射剤を得る。

【0013】

【実施例】次に、本発明化合物の生理活性について例を挙げて説明する。

【0014】<実施例1>コレステリルエステル転送反応阻害作用

コレステリルエステル転送反応阻害作用は、加藤らの方法(J. Biol. Chem., Vol. 264, No. 7, p. 4082-4087)に準じて行なった。すなわち、 $[^{14}\text{C}]$ コレステリルエステルで標識した再構成HDLをドナーとし、ヒト血漿より調製したLDLをアクセプターとして、阻害物存在下でのアクセプターに転送された放射活性の変動をその物質の阻害活性として測定した。その結果、BM99-1の $\text{IC}_{50}$ 値は130 $\mu\text{M}$ 、BM99-2の $\text{IC}_{50}$ 値は12.4 $\mu\text{M}$ であった。

【0015】

【発明の効果】これらの結果から明らかなように、本発明の有効成分であるBM99-1、BM99-2およびBM99-3はコレステリルエステル転送反応阻害作用を有し、コレステリルエステル転送蛋白質が関与する動脈硬化症などの様々な病態の治療および予防に有用である。